UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N° 108

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Luc, Jacques, Georges DUPUY

Né le 29 Août 1944 à Tarbes

Présentée et soutenue publiquement le

METABOLISME DE L'ISONIAZIDE CHEZ LES VIETNAMIENS TUBERCULEUX

Président de Thèse : Monsieur B. KREIS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544710_0008

UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Luc, Jacques, Georges DUPUY

Né le 29 Août 1944 à Tarbes

Présentée et soutenue publiquement le

METABOLISME DE L'ISONIAZIDE CHEZ LES VIETNAMIENS TUBERCULEUX

Président de Thèse : Monsieur B. KREIS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme

A mes parents

Qui m'ont aidé et soutenu durant mes études

A toute ma famille

A Monsieur le Professeur Boris KREIS

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

Aux Docteurs T. THIBIER

J.N. VIVIEN

et A. LEPEUPLE

Médecins au Centre Edouard Rist

Qui nous ont inspiré le sujet de
cette thèse et ont grandement
aidé à sa réalisation

METABOLISME DE L'ISONIAZIDE

CHEZ LES VIETNAMIENS TUBERCULEUX

-:-

I N T R O D U C T I O N

L'évolution de la thérapeutique médicale antituberculeuse, jointe à un dépistage de plus en plus systématisé dans les collectivités et dispensaires, a permis, surtout dans ces dernières années, de diminuer la gravité du pronostic de cette maladie. La tuberculose n'est plus le véritable fléau qu'il fut autrefois. Un traitement qualitativement et quantitativement bien conduit amène une guérison quasi constante.

Le médecin dispose en effet d'un bon arsenal thérapeutique pour enrayer le processus de la maladie : à la streptomycine et l'isoniazide, les deux premiers grands médicaments utilisés, se sont adjoints récemment d'autres produits d'une grande efficacité, en particulier l'Ethambutol et la Rifampicine.

Suivant les habitudes personnelles du thérapeute, l'association médicamenteuse est variable ; il n'empêche que le médicament véritablement spécifique qu'est l'Isoniazide est pratiquement toujours inclus au départ dans le traitement anti-tuberculeux : ce produit demeure en effet un médicament de base.

Les études portant sur ce médicament ont été nombreuses ; il en est ressorti un fait important ; pour qu'il ait une efficacité optima, ce produit doit être utilisé selon des modalités assez strictes.

L'isoniazide administré chez l'être humain subit des modifications bien connues actuellement. Il n'est actif que pendant un certain temps et uniquement à partir d'une certaine concentration sérique.

Le métabolisme de ce médicament a été bien étudié ; il est

apparu qu'il présentait des variations individuelles mais aussi raciales ; le produit actif est détruit plus ou moins vite donc agit plus ou moins bien suivant que le malade est un inactivateur rapide ou lent.

A côté de cette notion d'inefficacité possible due aux particularités métaboliques du médicament chez certains malades, il existe à l'inverse un risque de troubles par surcharge médicamenteuse chez des sujets recevant des doses trop élevées, sans efficacité thérapeutique accrue par ailleurs.

Il apparaît, avec le recul d'emploi de ce médicament, l'intérêt que l'on a à l'utiliser au mieux, quelle que soit par ailleurs l'association thérapeutique.

Ceci implique divers examens et dosages actuellement bien codifiés ; à la lecture des résultats individuels, le médicament peut alors être administré avec certaines normes qualitatives et quantitatives qui permettront une meilleure efficacité thérapeutique.

Dans ce travail nous allons essayer de montrer l'intérêt que peut avoir l'étude des particularités métaboliques de l'isoniazide chez les malades vietnamiens et les déductions thérapeutiques que l'on peut en tirer.

Plan du travail.

1. Dans un premier temps nous développerons un chapitre "historique", y exposant ce qui est actuellement connu quant au métabolisme et au dosage de l'isoniazidémie, et passant en revue les travaux déjà effectués dans ce domaine en ce qui concerne diverses races ; l'on pourra alors envisager le problème quant à la race vietnamienne.
2. Suivra le chapitre "matériel et méthodes" où l'on pourra envisager : le lieu où a été fait ce travail, l'échantillon de

population étudié, les diverses techniques d'étude et de dosages, ainsi que les diverses expressions des résultats et leurs significations.

3. Viendra par la suite le chapitre "expressions et résultats" comprenant :
   - la répartition des vitesses de destruction de l'isoniazide chez les Vietnamiens avec tableaux explicatifs ;
   - l'étude, d'après ces résultats, des inactivateurs lents et rapides ;
   - la comparaison avec les individus de race blanche ;
   - la discussion avec les résultats obtenus dans d'autres races jaunes, Japonais en particulier.
4. On s'attachera ensuite à étudier le problème de la demi-vie de l'isoniazide avec résultats et comparaisons entre les Vietnamiens et les sujets blancs.
5. L'observation détaillée d'un malade vietnamien tentera d'illustrer tout ce qui précède.
6. Viendra enfin la conclusion de ce travail.

H I S T O R I Q U E

Quelques temps après l'introduction de l'isoniazide dans la chimiothérapie antituberculeuse, ont été publiées des observations sur l'absorption, la distribution et excrétion de l'isoniazide chez l'homme ; on apprit alors les principales caractéristiques du métabolisme de ce corps chimique, à savoir : une très grande diffusion dans les organes et les fluides du corps humain, une excrétion rapide par les urines.

Les recherches fondamentales concernant les transformations métaboliques subies par l'isoniazide sont dues à Hughes, Schmidt et Biehl (16) ; ces auteurs entrevoyaient les conséquences thérapeutiques du problème. Ils montraient la quasi inactivité des métabolites de l'isoniazide ; ils mettaient ensuite en valeur la variabilité du métabolisme de ce produit : expérimentalement d'un animal à l'autre et d'un individu à l'autre dans l'espèce humaine ; ils constataient ensuite la fixité du métabolisme dans le temps chez un même individu.

1. METABOLISME DE L'ISONIAZIDE CHEZ L'HOMME - SES CONSEQUENCES.

Le métabolisme de l'isoniazide.

La majeure partie de l'isoniazide introduite dans l'organisme humain se retrouve dans les urines : 90 % de la dose administrée environ.

. Transformations globales du produit dans l'organisme humain. Hughes, Schmidt et Biehl (16) publient des chiffres de

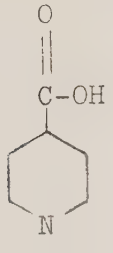
base. On retrouve d'après eux dans les urines de l'homme :

- Isoniazide excrété intact (1 à 17 %)
- Acide isonicotinique (22 à 36 %)
- Diverses hydrazones isonicotiniques (3 à 13 %)
- Des formes conjuguées (0 à 24 %)
- Isoniazide acétylé (30 à 62 %).

Vivien et Grosset (24) ont regroupé l'état des connaissances quant aux diverses chaines métaboliques du médicament dans l'organisme humain :

A. Transformation en hydrazones par réaction de la chaine hydrazinique de l'isoniazide avec des aldéhydes et des cétones.
B. Couplage avec le Glycocolle, après transformation préalable de l'isoniazide en acide isonicotinique, donnant l'acide isonicotinurique, retrouvé dans les urines et sans action sur le bacille de Koch.
C. Oxydation de l'isoniazide.

1) acide isonicotinique, un des métabolites les plus importants retrouvés dans les urines de l'homme.



(Ac. isonicotinique)

L'acide isonicotinique présent dans les humeurs de l'homme en tant que métabolite de l'isoniazide ne pénètre pas dans les bacilles et reste sans action sur eux.

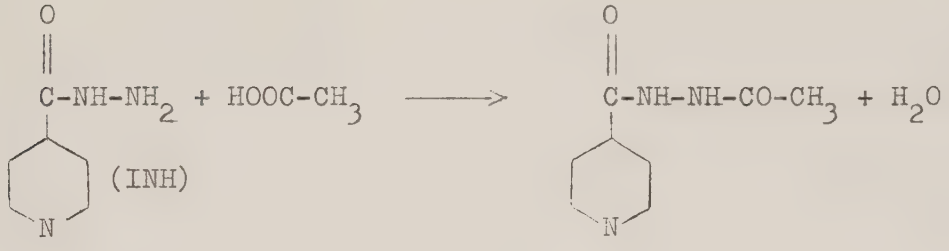
2) l'amide isonicotinique ; ce corps n'est pas retrouvé à l'état libre dans les urines de l'homme mais il influe sur le métabolisme à cause de son analogie de structure avec la vitamine PP ; in vitro, ce corps n'a d'action inhibitrice sur la

souche qu'à de fortes concentrations.

3) diisonicotinyl hydrazide. C'est un métabolite intermédiaire de courte vie dont l'ozydation plus complète conduit à l'acide isonicotinique.

4) les radicaux libres. Il se pourrait, selon une hypothèse de Winder citée par Vivien et Grosset (24), que l'isoniazide, avec des catalyseurs s'auto-oxyde et donne des radicaux libres plus complexes ; ces radicaux libres seraient les métabolites actifs de l'isoniazide.
En toute hypothèse, le produit ultime de l'auto-oxydation de l'isoniazide reste l'acide isonicotinique.

D. Acétylation de l'isoniazide.
Dans cette réaction, un radical CH_3-CO se substitue à un atome d'hydrogène terminal de la chaine hydrazinique selon la réaction globale



C'est la plus importante des transformations du produit dans l'organisme ; cette acétylation déjà trouvée expérimentalement, a une grande importance ; l'homme est un acétyleur fort. Le pouvoir d'acétylation variant d'un individu à l'autre : ceci est une notion fondamentale.

En moyenne, selon Hughes (14) cité par Vivien et Grosset, 30 à 65 % du médicament est éliminé sous forme acétylée.

La vitesse d'acétylation est également variable, allant de 4 heures à 36 heures après la prise chez certains sujets.

L'acétylation du corps est irréversible, et il en faut de fortes doses pour inhiber in vitro la croissance de la souche BCG.

Pour résumer cette vue d'ensemble sur le métabolisme global de l'isoniazide, on peut dire que l'acétylation est la voie préférentielle avec l'oxydation , surtout chez l'homme sain ; chez un tuberculeux soumis à un traitement à long terme, ces deux voies n'interviendraient que pour 50 %.

Conséquences de ces transformations de l'isoniazide dans l'organisme.

- Les sujets qui acétylent fortement font moins d'accidents thérapeutiques, ceci est rapporté par Hughes, Bielh, Jones et Schmidt (15). On a étudié, en fonction du taux actif sanguin, les divers accidents thérapeutiques possibles ; il se dégage de ces travaux que l'isoniazide libre est le plus dangereux.

- Quant à la conséquence du métabolisme sur les souches de Bacille de Koch, les conclusions de Bernstein, Lott, Steinberg et Yale (4) sont capitales : le médicament non transformé est le plus actif contre le bacile de la tuberculose. Vivien et Grosset (24) en concluent qu'au concept d'isoniazide libre, se superpose le concept biologique d'isoniazide actif, ceci annonçant les types possibles de dosage du taux d'isoniazide utile.

II. NOTION DE VARIATION DU METABOLISME DE L'ISONIAZIDE CHEZ L'HOMME.

1) Variations suivant la race et la constitution génétique.

De nombreux auteurs dont Bonicke et Reif (7), Hughes et ses collaborateurs (16) avaient attiré l'attention sur les différences considérables existant dans les taux sanguins et le métabolisme du médicament suivant les sujets, le type métabolique apparaissant comme une constante individuelle.

Les individus peuvent être répartis en deux groupes suivant la rapidité avec laquelle ils détruisent l'isoniazide. Il en résulte des courbes de variation du taux d'isoniazide actif ; courbe générale, courbe des inactivateurs rapides et courbe des inactivateurs lents ont été établies sur un échantillonage de malades par Bartman et Massman (2). Mitchell et ses collaborateurs (19) pensent que les variations du métabolisme de cette médication antituberculeuse peuvent être liées à un déterminisme génétique, cette opinion s'accordant avec les travaux de Harris (13) mettant en évidence une plus grande proportion "d'inactivateurs rapides" parmi les Japonais que chez les descendants d'Européens.

Knight a montré (17) que "l'inactivation lente" était probablement récessive par rapport à "l'inactivation rapide", ces caractères étant transmis sous la forme d'une hérédité génétique autosomale.

Gangadharam et ses collaborateurs ont étudié le problème en Inde (9). Les essais faits aux Indes ont été effectués comme suit : la vitesse d'inactivation de l'isoniazide a été suivie chez 321 malades participant aux études de chimiothérapie comparée et traités à domicile à Madras. La distribution des sujets selon le temps d'inactivation individuel donna une courbe bimodale ; on a décidé arbitrairement de considérer comme inactivateurs rapides les sujets chez lesquels la concentration du médicament était inférieure à 0,58 µg/ml, et comme inactivateurs lents ceux qui présentaient des concentrations égales ou supérieures à 0,58 µg/ml ; selon ce critère, le premier groupe comprend 39 % des sujets et le second 61 % ; la proportion de sujets se trouvant dans la zone de chevauchement 0,49 à 0,69 µg/ml étant de 12 %.

Par ailleurs, Armstrong (1) dans une étude portant sur 500 malades dont 300 étaient d'origine Européenne et 200 de race Esquimau, trouva que 66 % des sujets inactivaient rapidement

l'isoniazide : la proportion tombait à 44 % chez les sujets de souche européenne alors que 95 % des Esquimaux étaient des inactivateurs rapides. Mitchell et collaborateurs (19) fait une observation similaire sur un groupe d'Indiens Sioux.

Prince Evans et ses collaborateurs (20) ont confirmé le caractère récessif homozygote de l'inactivation lente, les inactivateurs rapides pouvant être soit hétérozygotes soit homozygotes.

Sunahara (22), se basant sur des déterminations effectuées chez plus de 3000 personnes, aboutit quant à lui à une distribution trimodale des taux sanguins d'isoniazide actif : les inactivateurs rapides et lents homozygotes, les inactivateurs "intermédiaires" hétérozygotes, mais les allèles seraient hérités sans dominance de récessivité.

2) Variation du taux chez un même sujet.

Des dosages multiples, espacés de plusieurs semaines ou mois, retrouvent des taux actifs variant peu chez chacun des sujets pris individuellement, sous réserve de se mettre dans les mêmes conditions de dosage chaque fois ; donc le taux sanguin n'est pas fixe et il est des possibilités de pointes irrégulières au cours d'un long traitement.

Vivien et Grosset (24) montrent de plus que chez un sujet donné, la valeur du taux actif est directement proportionnelle à la dose ingérée ; ces auteurs montrent également l'influence de la voie d'introduction qui, quelle qu'elle soit, donne des concentrations sanguines de même ordre, à quelques nuances près ; l'apparition des "pics" étant plus précoce si la voie est intra veineuse, plus tardive si la voie d'administration est buccale, mais on aura des résultats à peu près identiques par voie intra musculaire, rectale ou par aérosols.

3) Autres influences sur le taux sanguins d'isoniazide.

Vivien et Grosset (24) ont également regroupé les influen-

ces que peuvent avoir d'autres facteurs sur l'isoniazidémie. On peut retenir le rôle de :

- l'âge : l'enfant et l'adulte présentent une étroite ressemblance quant à leur métabolisme de l'isoniazide ;
- l'alimentation : on trouve des résultats de dosage aberrants après un repas riche en graisses ; il semble y avoir un antagonisme alcool-isoniazide. Les auteurs concluent par ailleurs que tout facteur physiologique influençant le métabolisme général de l'homme pourrait agir sur le taux d'isoniazide actif.
- les états pathologiques divers, la tuberculose, le diabète, les maladies hépatiques n'ont pas d'influences sur le taux actif du produit dans le sang.
  D'après Godeau (10) les insuffisants rénaux seuls se comporteraient comme des inactivateurs lents.
- les associations médicamenteuses : Johnson, cité par Vivien et Grosset (24) ainsi que d'autres auteurs depuis, ont montré que l'on pouvait ralentir l'acétylation du médicament en administrant simultanément avec l'isoniazide des sulfamides, du PAS, ou d'autres corps avec fonction amine, amide ou imide, corps également acétylables dans l'organisme.

4) Conclusion.

Il est donc établi qu'il existe de grandes variations individuelles dans les valeurs d'isoniazidémie chez les malades traités.

La capacité d'inactivation semble en particulier varier avec l'origine génétique des individus.

La race jaune, et en particulier la race vietnamienne, s'est avérée présenter des particularités intéressantes de métabolisme de ce médicament antituberculeux ; nous allons donc nous proposer de les étudier en nous aidant du matériel et des méthodes qui sont à notre disposition.

MATERIEL ET METHODES

1. Le Centre Edouard Rist où sont traités nos malades est un établissement de la Fondation de Santé des Etudiants de France ; il accueille dans ses 180 lits des étudiants, lycéens, élèves de l'enseignement technique, jeunes travailleurs des deux sexes de 15 à 30 ans. Il s'agit essentiellement de malades pulmonaires mais également de sujets atteints d'affections somatiques à évolution prolongée, pouvant bénéficier de soins et de surveillance médicale et pouvant poursuivre parallèlement leurs études.

2. Les malades pulmonaires sont essentiellement des malades atteints de tuberculose. Après un isolement pendant la période de contagiosité, ils changent de régime tout en poursuivant leur traitement médical, peuvent bénéficier de rééducation physique, poursuivent leurs études et sont pendant tout leur séjour soumis à une surveillance médicale clinique et paraclinique avant de pouvoir se réintégrer dans une vie active normale.

3. Les malades sont évidemment en grande majorité de nationalité française ; il est cependant un éventail non négligeable de malades de pays étrangers, étudiants d'origine Africaine, Vietnamienne, Hindoue, etc.

4. Pourquoi s'attacher spécialement à l'étude du taux sérique de l'isoniazide chez les Vietnamiens ?

D'une part, il nous semble avoir réuni un nombre de malades qui peut être statistiquement valable. En effet depuis 1958, date à laquelle le dosage systématique de l'isoniazidémie est entré en vigueur au Centre Edouard Rist, cet examen a été prati-

qué chez 57 malades de race pure vietnamienne, comme il l'a été sur les quelques 1.200 malades tuberculeux qui ont été traités au Centre.

D'autre part, les Vietnamiens présentaient des particularités propres d'inactivation de l'isoniazide.

5. Les méthodes de dosage de l'isoniazidémie.

Elles sont multiples, physiques, chimiques et biologiques. Les méthodes chimiques primitivement utilisées ont été considérablement améliorées dans le but de doser sélectivement l'isoniazide libre ; on peut en rapprocher certaines méthodes physico-chimiques qui séparent d'abord le produit libre des métabolites puis séparent le médicament libre par des techniques chimiques classiques.

Parallèlement à ces méthodes se sont développées des méthodes biologiques. Nous allons développer simplement la méthode utilisée au Centre Edouard Rist : dosage par diffusion verticale. Il s'agit d'une méthode biologique simple ; elle permet, par des manipulations rapides, de déterminer non pas l'intervalle dans lequel se situe le taux cherché mais la valeur réelle de ce dernier. Cette méthode de dosage est due à Schmiedel (21) ; elle fut ensuite modifiée par Grosset et Canetti (12).

Voici comment l'on procède : Des tubes de Lowenstein Jensen de 17 mm de diamètre sont ensemencés avec 0,2 ml d'une culture bien développée de bacilles tuberculeux isoniazido sensibles en milieu de Dubos, âgée de 7 à 9 jours et diluée au 1/400 de mg/ml. Les tubes sont laissés 48 heures à l'étude à 37º horizontalement, puis maintenus verticalement ; on place alors à la partir inférieure de 3 tubes, 1 ml de sérum à tester pur ou dilué ; on ajoute au sérum 0,1 ml d'une solution en eau bidistilée de pénicilline à 100 u/ml et de PAB à 5000 mcg/ml, ce qui réalise dans le sérum une concentration approximative de 10 u de pénicilline et de 500 mcg de PAB par ml.

On prépare de la même manière un système de 6 groupes de 3 tubes témoins : 1 groupe avec 1 ml de sérum de boeuf, les autres avec 1 ml d'une solution d'isoniazide aux concentrations : 2 mcg/ml ; 1 mcg/ml ; 0,5 mcg/ml ; 0,25 mcg/ml ; 0,125 mcg/ml. On ajoute la même dose de pénicilline et de PAB que précédemment dans tous les tubes.

Les tubes sont encapuchonnés et mis à étuve verticalement à 37º.

La lecture se fait au 20e jour : on mesure la hauteur de la zone d'inhibition de la culture, zone s'étendant au niveau supérieur du liquide à la limite inférieure de la culture. On mesure d'abord la hauteur de la zone d'inhibition pour chacun des 3 tubes témoins contenant une même concentration d'isoniazide ; la "moyenne" permet de faire une courbe témoin. Puis on mesure la hauteur d'inhibition moyenne pour le sérum testé. Par référence à la courbe témoin, on obtient la teneur en isoniazide du sérum étudié.

6. Expression des résultats.

L'intérêt du dosage de l'isoniazide a un double but. Classer le malade tout d'abord dans un groupe d'inactivateurs, rapides, lents, voire intermédiaires pour certains. Pouvoir ensuite ajuster sa dose d'isoniazide qui doit être suffisante pour obtenir un résultat thérapeutique valable, mais qui ne doit pas dépasser une certaine valeur au-delà de laquelle la possibilité de troubles toxiques peut apparaître.

Quelle est donc la dose initiale à donner au malade ?

Au bout de combien de temps doit-on prélever l'échantillonnage sanguin pour effectuer le dosage ?

Quelles sont les valeurs limites de concentration entre lesquelles on devra maintenir l'isoniazidémie ?

Au Centre Edouard Rist, la mesure du taux sérique d'iso-

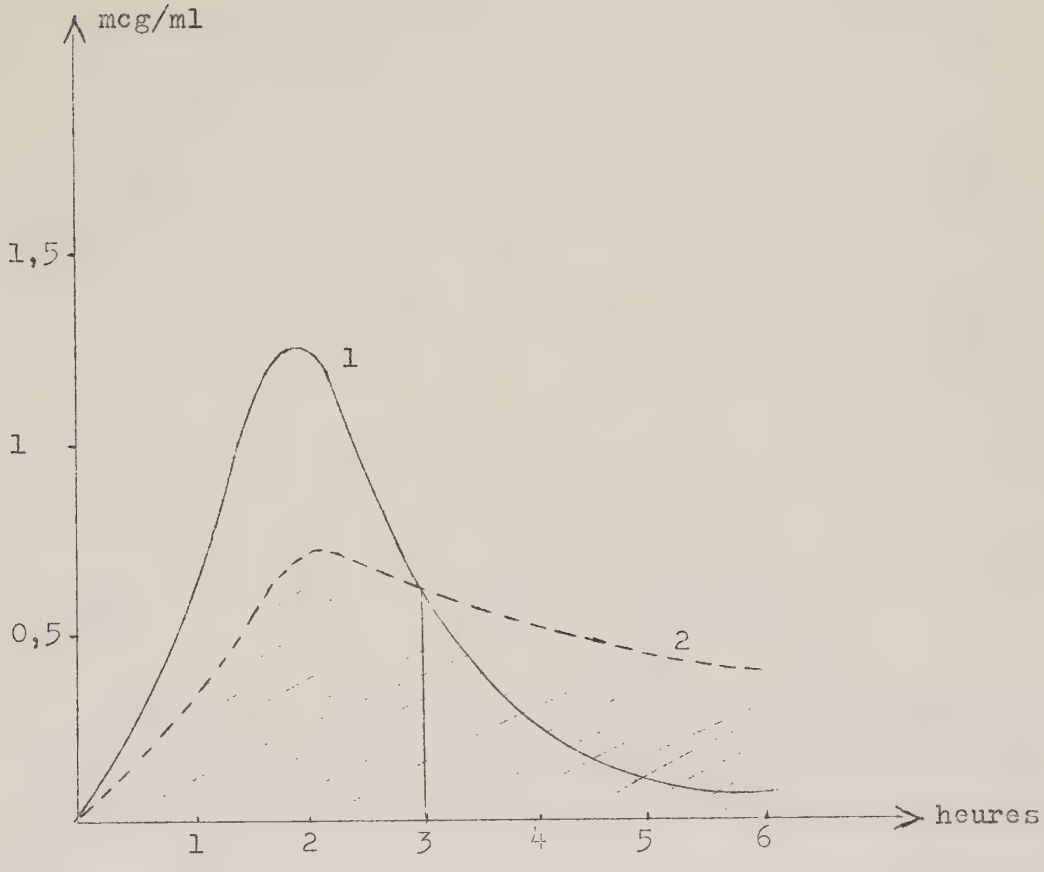
niazide actif se fait d'une manière stéréotypée ; Vivien J.N., Thibier R., Lepeuple A., Canetti G., Grosset J. (25).

a) Dose initiale donnée pour effectuer la mesure d'isoniazide actif.

Pour un sujet de poids moyen, il est administré en moyenne d'emblée 200 milligrammes d'isoniazide en une seule prise, sans autre médicament ; pour un sujet normal, cela fera une dose comprise entre 2 et 3 mg/kg. Cette dose initiale est augmentée avec le poids de l'individu. Mais après plusieurs années d'expérience de dosage on donne d'emblée des doses plus fortes aux sujets suspectés d'être des inactivateurs rapides de par leur origine. C'est le cas pour les Vietnamiens qui recevront d'emblée 300 milligrammes en moyenne. Mais quel que soit le malade, les doses pourront être plus tard ajustées ; soit on les augmentera soit, plus rarement, on les diminuera. Ce que l'on veut en effet obtenir, c'est une certaine concentration après un temps donné, cela peut donc entraîner une modification de la dose initiale.

b) Heure de prélèvement de l'échantillonnage sanguin qui servira au dosage. Le moment choisi est la fin de la 3e heure écoulée depuis la prise matinale du médicament.

C'est en effet à ce moment et à ce moment seulement qu'une valeur donnée de la concentration sanguine a la même signification chez tous les malades, qu'ils soient inactivateurs rapides ou lents : Vivien, Thibier, Lepeuple, Canetti et Grosset (25). Ceci s'appuie sur les considérations théoriques illustrées par la figure où l'on voit l'influence de l'horaire sur la signification d'une valeur donnée du taux sérique d'isoniazide libre. S'il est vrai que le paramètre décisif dans l'activité antibacillaire du produit est la valeur de la concentration au temps x comme le prouvent les recherches d'Armstrong, Bourgeois et collaborateurs cités par les auteurs, ce qui devient significatif c'est la surface limitée par la courbe d'élimination de l'isoniazide ; or, pour une valeur donnée de l'isoniazidémie, les deux surfaces correspondant,



Influence de l'horaire sur la signification d'une valeur donnée du taux sérique d'isoniazide libre

1/ ———— Courbe type d'élimination de l'isoniazide chez un inactivateur rapide

2/ - - - - - - Courbe type d'élimination de l'isoniazide chez un inactivateur lent

l'une à un inactivateur rapide l'autre à un inactivateur lent, ont des valeurs différentes, sauf à la 3e heure où elles s'égalisent. Cette constatation découle d'études métaboliques précises effectuées par Bartman et Massman d'une part, Jenne d'autre part, cités par les auteurs.

c) Quelles sont les valeurs de concentration sérique à la 3e heure qui vont répondre au double but du traitement antituberculeux ? A savoir

- administrer une chimiothérapie qui soit efficace
- mais également donner une thérapeutique dépourvue de toxicité.

1. L'efficacité peut s'étudier par l'évolution des résultats radiologiques et bactériologiques au cours du traitement.

. Y a-t-il une relation entre le degré de nettoyage radiologique et la concentration sérique du médicament ?

Bernard et collaborateurs (3) font la comparaison entre les malades recevant 15 mg/kg et d'autres recevant 5 mg/kg : le bilan du 3e mois ne montre qu'une faible différence, le nettoyage est un peu plus rapide avec de fortes doses. Mais à des doses égales peuvent correspondre des taux sériques différents. On a donc recherché une éventuelle corrélation entre nettoyage radiologique et taux sérique.

Vivien, Thibier, Grosset et Lepeuple (26) dans une série de 100 malades distinguent 2 groupes : celui des bons résultats (nettoyage supérieur à 50 % au 6e mois) et des mauvais résultats (nettoyage inférieur à 50 %). .

Dans le groupe des bons résultats, 10 malades ont moins de 0,5 mcg/ml d'isoniazide actif à la 3e heure et 55 malades ont un taux plus élevé ; dans le groupe des mauvais résultats, 10 malades ont un taux bas et 25 un taux élevé.

Donc la concentration sérique du produit administré seul ou avec d'autres agents antibacillaires ne semble pas présenter de corrélation avec le degré d'amélioration radiologique.

. Y a-t-il corrélation entre la concentration médicamenteuse et les effets bactériologiques ?

Si l'isoniazide est utilisé en association, Bernard et collaborateurs (3) montrent qu'alors le produit à fortes doses provoque une négativation bactériologique plus précoce. Vivien, Thibier, Grosset et Lepeuple (26) après un délai de 6 mois observent une négativation plus rapide si le taux sérique à la 3e heure dépasse 0,5 mcG/ml. Ceci semble accorder un avantage aux fortes doses d'isoniazide mais il n'y a pas de corrélation certaine entre les résultats bactériologiques et les taux circulants, ceci car l'administration conjuguée avec d'autres antibiotiques peut masquer l'effet de l'isoniazide.

Au Centre Edouard Rist, Vivien, Thibier, Lepeuple, Canetti, Grosset (25) ont recherché sur 163 malades un rapport éventuel entre la vitesse de négativation des cultures et le taux sérique actif, ils ont constaté une légère avance dans le groupe des malades dont le taux dépasse 1 mcg/ml.

2. Mais il ne faut pas risquer de provoquer des troubles toxiques médicamenteux par surdosage.

On sait qu'à une dose forte peut correspondre un taux actif faible ; mais le plus souvent les troubles toxiques sont provoqués par la surcharge médicamenteuse. Les accidents spécifiques possibles peuvent être des

- polynévrites, Hughes, Bielh, Jones, Schmidt (15)
- troubles psychiques, Lepeuple et coll. (18) qui apparaissent pour un taux sérique supérieur à 2mcg/ml à la 3e heure.
- troubles humoraux, Bricaire et coll. (8)

Parallèlement au risque de troubles toxiques, il est une autre raison qui permet de penser qu'il n'est pas souhaitable de dépasser une concentration supérieure à 2 mcg/ml à la 3e heure.

Toujours sur 163 malades, Vivien, Thibier, Lepeuple, Canetti et Grosset (25) ont en effet constaté que dans ce cas les résultats thérapeutiques sont identiques à ceux obtenus avec un taux

compris entre 1 et 2 mcg/ml.

A la vue de ces diverses constatations, il semble donc préférable de chercher à atteindre une concentration sérique active d'isoniazide comprise entre 1 et 2 mcg/ml, 3 heures après la prise du médicament.

d) Notion d'indice d'inactivation de l'isoniazide.

Dans l'expression des résultats concernant les caractéristiques individuelles d'inactivation du médicament, il est apparu la nécessité de définir une constante pour chaque malade. Il fallait donc trouver comme référence un indice, indépendant des doses administrées, qui permettrait donc des comparaisons valables entre des personnes qui n'ont pas reçu les mêmes doses.

Vivien et collaborateurs (25) sont arrivés à la notion d'indice d'inactivation caractéristique de chaque malade ; la valeur de cet indice est systématiquement recherchée au Centre Edouard Rist chez les tuberculeux traités, ceci parallèlement au dosage de l'isoniazidémie active.

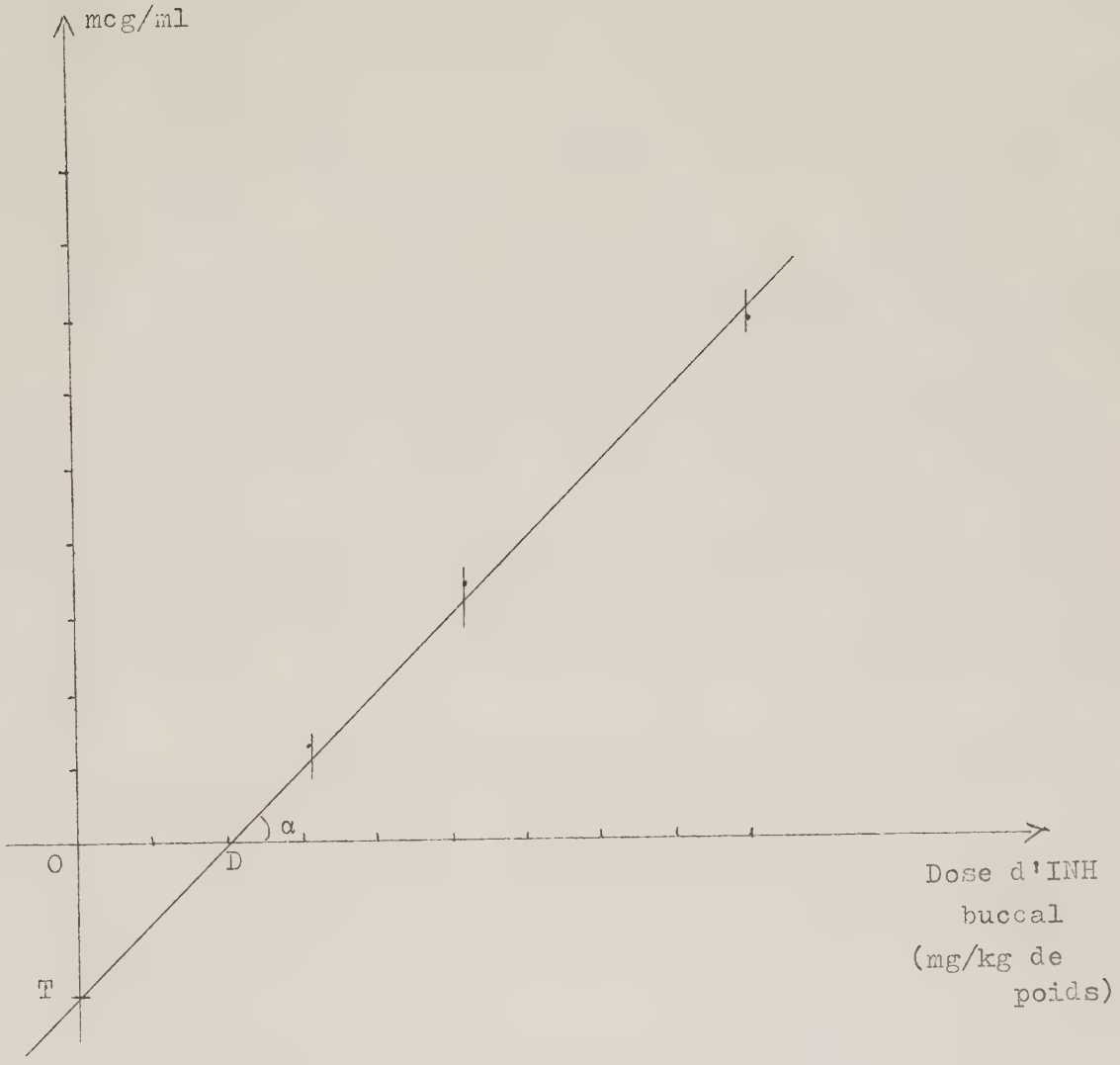
Comment arrive-t-on à établir la constante "indice d'inactivation" ?

Il est apparu une relation entre les quantités du médicament pris par voie buccale et les taux mesurés après 3 heures dans le sang.

La mesure du taux actif sérique est faite 3 fois chez un même malade, dans des conditions aussi voisines que possible, 3 heures après la prise par voie buccale. Si l'on reporte les valeurs trouvées sur un diagramme de coordonnées arithmétiques, l'on s'aperçoit que doses et taux sont proportionnels, la courbe étant du premier degré et ne passant pas par l'origine (figure).

Sur cette figure :

. Les valeurs de α, OT, OD ont été déterminées chez 36 malades après absorption d'isoniazide seul ou après prise simultanée de PAS et INH. On trouve une répartition bimodale qui rap-


mcg/ml
α
O
D
T
Dose d'INH
buccal
(mg/kg de
poids)

pelle celle des inactivateurs lents et des inactivateurs rapides.

. Les valeurs de OD : la répartition est ici moins bien définie que pour OT, la dispersion est plus grande.

C'est en fait la superposition de deux distributions unimodales correspondant l'une aux faibles valeurs de α ($\alpha < 35°$ l'autre aux grandes valeurs de α ($\alpha > 35°$

Les valeurs de OD, OT, α , mesurées chez une autre série de 105 malades, par deux examens 3 heures après la prise d'isoniazide seul confirmaient les résultats, à savoir :

. les valeurs de α confirment une répartition bimodale ;
. il y a une valeur moyenne pour OT de 0,6 mcg/ml, la distribution est unimodale, la dispersion assez faible ;
. pour OD il y a confirmation d'une répartition double avec valeur moyenne plus élevée pour un α petit, la dispersion est assez large.

Conclusion. On peut définir avec une approximation suffisante la droite propre à chaque malade grâce à un seul dosage, en supposant que pour tous OT est sensiblement égal à 0,60 mcg/ml.

- Soit donc D la dose d'isoniazide buccal exprimée en mg d'isoniazide par kilo de poids corporel ;

- Soit T le taux d'isoniazide actif sérique mesuré à la fin de la 3e heure, et exprimé en mcg de produit actif par ml de sérum sanguin.

$\frac{T + 0,6}{D}$ est une constante individuelle.

On peut appeler cette constante :
indice d'inactivation de l'isoniazide et lui donner le symbole I_3

$$I_3 = \frac{T \text{ (mcg/ml)} + 0,6}{D \text{ (mg/kg)}}$$

e) Notion de demi-vie.

On peut étudier chez certains malades la demi-vie de l'isoniazide.

On sait que la demi-vie d'une substance est définie comme suit :

- C'est le temps au bout duquel un corps chimique, un médicament dans ce cas, est à une concentration moitié moindre que celle à laquelle elle était au temps zéro d'administration. Il est donc concevable que l'on puisse faire également intervenir cette notion de demi-vie dans la classification des individus en inactivateurs rapides, intermédiaires ou lents.

On peut donc établir en fonction de la valeur de l'indice d'inactivation I_3, une valeur du temps de demi-vie, T1/2, exprimée en minutes.

On porte donc les résultats sur un papier semi-logarithmique, et l'on a un T 1/2 correspondant à un I_3 donné.

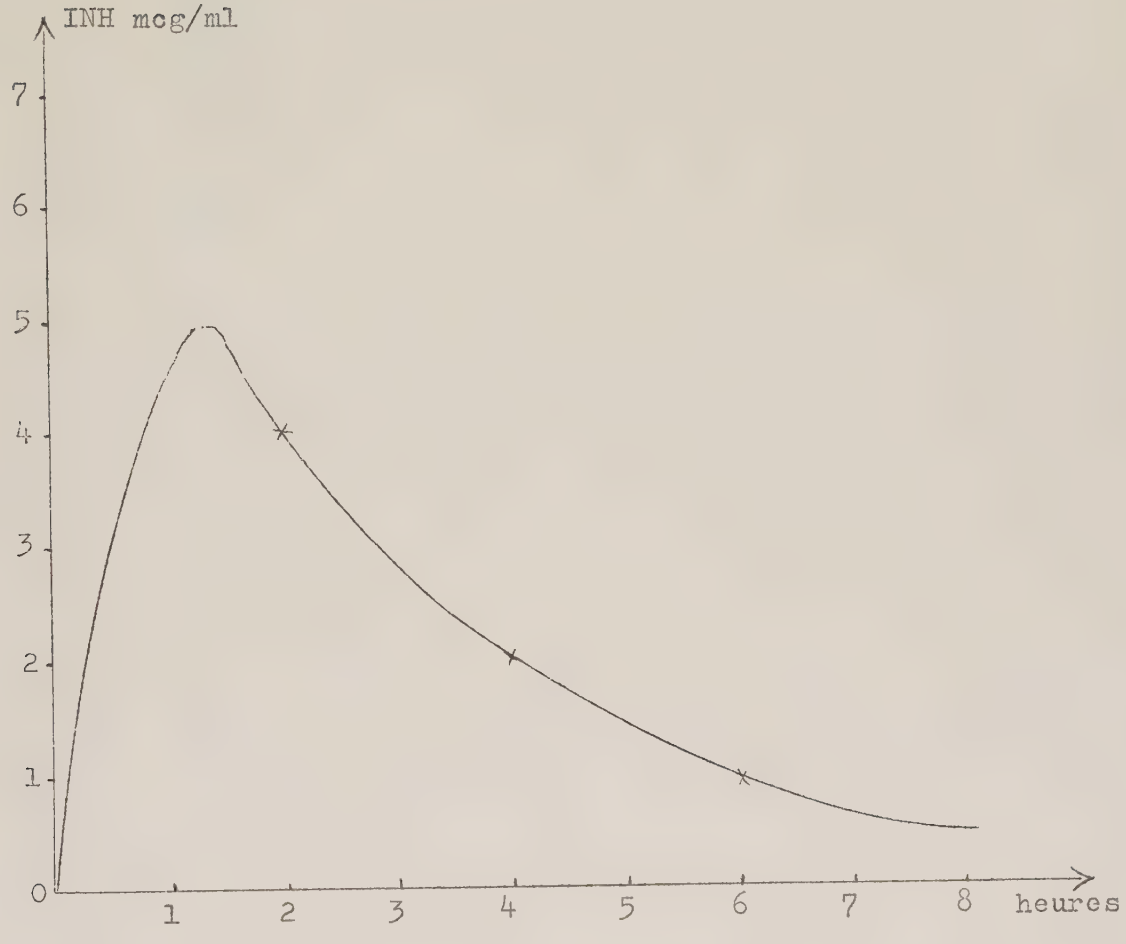
Logiquement, un inactivateur rapide a donc à la fois un indice I_3 bas et un temps de demi-vie T 1/2 également faible, et vice versa. Les sujets vont donc se répartir, en principe, dans deux catégories que l'on peut schématiquement caractériser sur la figure suivante.

f) Pour terminer ce chapitre consacré aux "matériel et méthodes", on peut dire

. qu'actuellement les techniques de mesure sont bien au point, les mêmes pour tous les malades du Centre, avec cependant parfois des modalités d'administration du médicament variables suivant les caractéristiques personnelles d'inactivation, nous le verrons dans l'observation étudiée dans ce travail ;

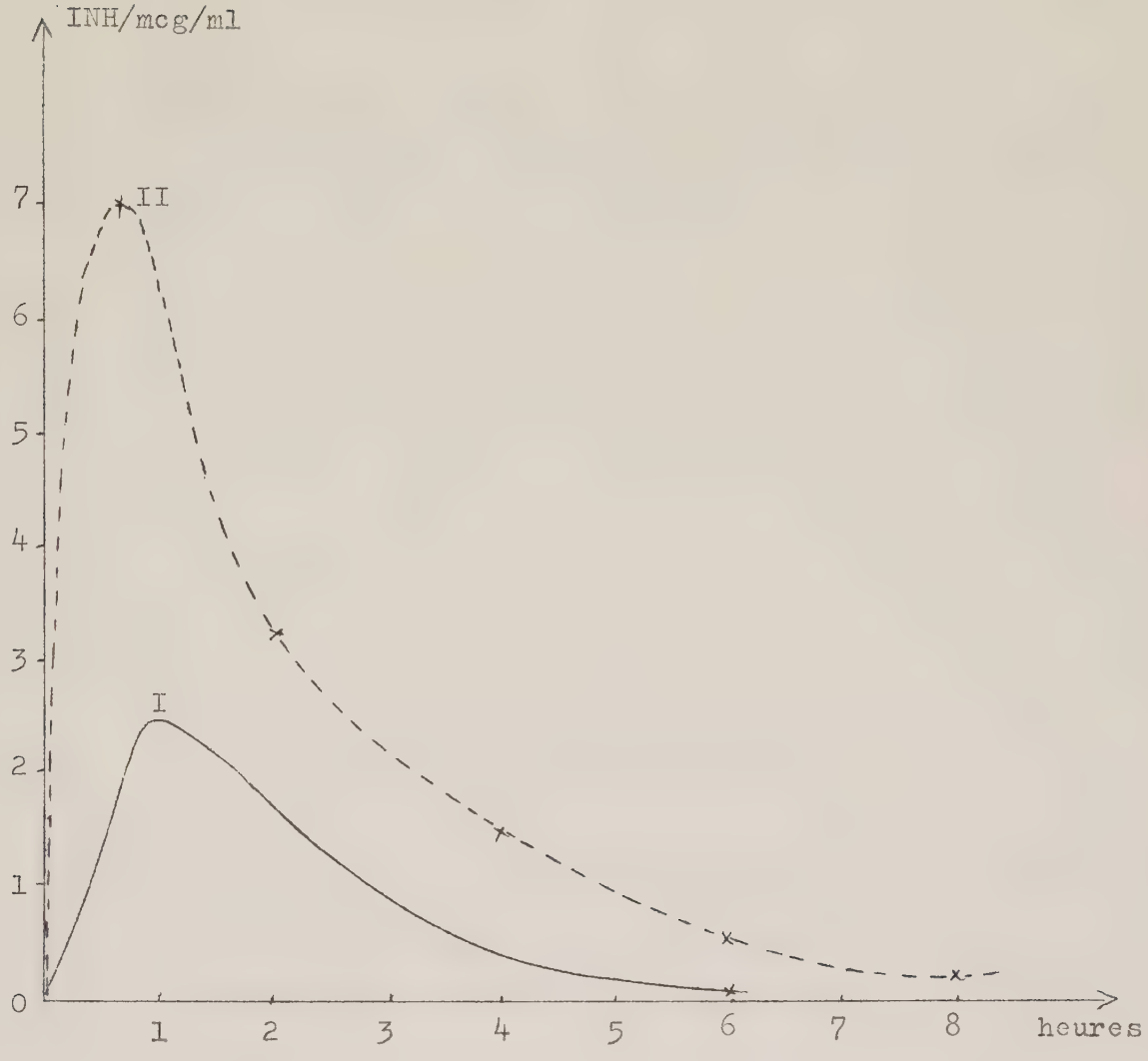
. que, de plus, nous disposons de statistiques valables vu le nombre de malades ayant subi les examens depuis 10 ans.

Ces statistiques pouvant d'ailleurs être envisagées sous plusieurs angles : soit statistiques globales sans distinction de personne ou de race, mais également statistiques comparatives suivant l'origine raciale du sujet en cause, ce qui permet alors de mettre en valeur les particularités de métabolisme que présentent certains sujets. Les Vietnamiens semblent en faire partie, nous allons essayer de le montrer.



Courbe de variation du taux d'INH actif dans le sérum sanguin - moyenne de 22 personnes

D'après Bartmann et Massman



Courbe de variation du taux d'INH actif dans le sérum sanguin après une prise orale de 5 mg/kg

I = Inactivateurs rapides
II = Inactivateurs lents

(D'après Bartmann et Massman)

R E S U L T A T S

I. REPARTITION DES VITESSES DE DESTRUCTIONS DE L'ISONIAZIDE CHEZ LES 57 MALADES VIETNAMIENS DE RACE PURE, TRAITES AU CENTRE EDOUARD RIST POUR TUBERCULOSE.

Ces malades ont été soignés entre 1958 et 1970.

Il s'agit donc d'étudier la valeur de l'indice d'inactivation chez tous ces malades. C'est la valeur "I_3", précédemment définie et exprimée. Rappelons le sous la forme

$$I_3 = \frac{T + 0,6}{D}$$

en sachant que

I_3 est l'indice d'inactivation
T est le taux d'Isoniazide sérique à la 3e heure
D est la dose d'Isoniazide en mg/kg.

La valeur de I_3 qui peut être considérée comme la caractéristique des inactivateurs plus ou moins rapides, découle de l'obtention primitive, d'une part de la dose d'Isoniazide en mg/kg et d'autre part du taux sérique en mcg/ml, à la 3e heure. Sur un tableau nous regroupons les valeurs obtenues pour 57 malades Vietnamiens. Ce tableau comprend 4 colonnes :

a) dose d'Isoniazide administrée en mg/kg
b) méthode de dosage (seul ou avec PAS)
c) taux sérique à la 3e heure
d) valeur de l'indice d'inactivation.

Pour chaque malade, il n'est porté qu'une seule valeur de I_3 correspondant à une dose et à un taux à la 3e heure.

	NOMS	Dose INH mg/kg	Avec ou sans PAS	Taux INH sérique	I_3
1	DKB	3	seul	1,18	0,59
2	DTH	7,1	seul	1,36	0,29
3	DTG	3,4	seul	1,02	0,46
4	DTL	1,82	+BPAS	1,20	1
5	DHT	6,5	seul	1,52	0,31
6	DH	8,7	seul	0,36	0,18
7	DPK	3,6	+PAS	1,1	0,48
8	DTNY	5,25	seul	1,86	0,46
9	DTP	5,6	+PAS	3	0,64
10	HVB	3,5	+PAS	1,7	0,66
11	HVM	3,04	+BPAS	2,2	0,93
12	HMC	4,2	seul	1,55	0,50
13	LMT	5,3	seul	1,48	0,39
14	LAT	4,9	+PAS	2,4	0,61
15	MVL	2,1	+PAS	0,60	0,57
16	NDL	2,85	+PAS	0,72	0,46
17	NDD	5,8	seul	1,00	0,27
18	NGT	7,5	seul	1,12	0,23
19	NHD	6,7	seul	1,12	0,25
20	NKM	1,75	PASALCa	2	1,48
21	NMT	6,45	seul	3,8	0,68
22	NNC	2,35	PAS	3	1,5
23	NNG	2,5	PAS	2,25	1,15
24	NNH	2,3	seul	1,44	0,92
25	NTC	3,52	seul	0,74	0,38
26	NTD	3,36	seul	0,64	0,37
27	NTK	4,2	seul	0,80	0,34
28	NTP	3	+PAS	1,4	0,67
29	NTT	2,37	seul	1,38	0,85
30	NTN	2,16	+BPAS	0,25	0,39
31	NTC	2,50	+PAS	0,60	0,48

3	NVN	5	seul	1,32	0,39
3	NVP	3,15	/PAS	1,2	0,57
34	NVT	3,06	+PAS	1,7	0,74
35	NXV	3,5	+PAS	0,95	0,44
36	PDV	3,75	+PAS	1,40	0,53
37	PNT	3,15	+PAS	2	0,88
38	PTP	9,6	seul	1,14	0,18
39	PVT	18,7	seul	$\pm$3,6	$\pm$ 0,21
40	QTM	18,3	seul	3,4	0,22
41	TKH	6,4	+PAS	2,2	0,44
42	TTN	2,8	+PAS	0,92	0,54
43	TTA	5,8	seul	1,82	0,41
44	THD	3,07	+PAS	2,10	0,88
45	TOP	1,15	seul	1,08	1,45
46	TVD	5,7	seul	0,58	0,21
47	TVT	4,2	/PAS	1,32	0,46
48	TVT	5	seul	1,08	0,33
49	TVT	3,02	+PAS	2,10	0,90
50	TTH	4,9	seul	2,2	0,57
51	THM	4,4	+PAS	2,35	0,67
52	TKC	9,6	seul	1,62	0,23
53	TTTH	2,80	+BPAS	1,50	0,75
54	TTH	3,1	+PAS	1,4	0,64
55	TQH	4,57	seul	0,74	0,33
56	VGD	2,78	+PAS	1,12	0,62
57	VGT	7,2	seul	1,24	0,26

Total 57 malades vietnamiens.

Beaucoup de malades ont eu évidemment plusieurs dosages.

Si l'on arrive, lors de la première mesure, à un taux valable, on conserve la même dose. Cependant, l'on est souvent obligé de faire plusieurs mesures ; la dose thérapeutique valable étant celle qui correspond si possible à une concentration comprise entre 1 et 2 mcg/ml à la 3e heure.

Rappelons que de toute façon, si les conditions de mesure sont identiques, les valeurs de I_3 ne doivent pratiquement pas se modifier.

Les valeurs portées sur ce tableau ne sont donc pas celles qui ont été forcément retenues pour la dose donc pour la concentration à la 3e heure. D'autres mesures permettent de toute façon d'obtenir un I_3 très voisin et donc de caractériser les inactivateurs.

Il est de plus des malades qui ont reçu pour le dosage une certaine quantité de PAS ou de BPAS. Ceci se pratiquait surtout dans les premières années. Actuellement l'Isoniazide est dosé sans qu'aucun autre médicament ne lui soit adjoint. Sur les 57 cas étudiés, 29 ont pris l'Isoniazide seul, 28 ont pris Isoniazide + PAS ou BPAS.

Nous avons pris 9 malades qui avaient eu les deux techniques de dosages avec ou sans PAS ou BPAS ; nous avons pu constater que ceci ne modifiait pas significativement la valeur de l'indice d'inactivation : tous, quelle que soit la méthode employée, restent invariablement dans la même catégorie d'inactivation.

Donc, actuellement, le dosage est toujours fait après une prise d'isoniazide seul.

II. REPARTITION DES INACTIVATEURS DE L'ISONIAZIDE DANS LA RACE VIETNAMIENNE. COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVEC CEUX DE LA POPULATION BLANCHE.

A) Répartition chez les Vietnamiens.

Le fait de classer un sujet malade dans une catégorie d'inactivateurs suppose que l'on obtienne un résultat significatif quant à son indice I_3. Cette constante individuelle, peut prendre des valeurs variables. Plus le chiffre est petit, plus le sujet doit être considéré comme un destructeur rapide du produit actif. Les Vietnamiens peuvent donc être classés dans les diverses catégories suivant la valeur de leur I_3 ; on peut, d'une façon commode, grouper les malades qui sont compris entre telle et telle valeur. Ces valeurs limites constituent donc une catégorie qui comprend chaque fois tant de malades, ceux-ci constituant par ailleurs un certain pourcentage du total étudié.

On peut donc établir un tableau pour nos 57 malades, tableau donnant une idée de la répartition des inactivateurs, avec en abscisse les tranches décimales des valeurs de I_3 et en ordonnées le pourcentage de malades correspondant.

Commentaire du tableau exprimant les valeurs du I_3 chez 57 Vietnamiens.

Les valeurs se sont étalées entre deux valeurs extrêmes qui sont 0,18 pour le destructeur le plus rapide et 1,50 pour le plus lent ; entre les deux, il a été procédé à une répartition par tranches :

1) pour 2 malades I_3 est inférieur ou égal à 0,18 (soit 3,5 % des malades) ;
2) pour 8 malades I_3 est compris entre 0,19 et 0,27 (soit 14,03%)
3) pour 6 malades I_3 est compris entre 0,28 et 0,37 (soit 10,52 %) ;
4) pour 11 malades I_3 est compris entre 0,38 et 0,47 (soit 19,29 %) ;

5) pour 8 malades I_3 est compris entre 0,48 et 0,58 (soit 14,03 %) ;
6) pour 9 malades I_3 est compris entre 0,59 et 0,70 (soit 15,78 %) ;
7) pour 2 malades I_3 est compris entre 0,71 et 0,84 (soit 3,5 %) ;
8) pour 7 malades I_3 est compris entre 0,85 et 1 (soit 12,27 %) ;
9) pour 1 malade I_3 est compris entre 1,1 et 1,20 (soit 1,74 %) ;
10) pour 0 malade I_3 est compris entre 1,21 et 1,41 (soit 0 %)
11) pour 3 malades I_3 est compris entre 1,42 et 1,73 (soit 5,26 %) ;
12) il n'y a pas de malade ayant un I_3 de valeur supérieure.

Chez ces malades Vietnamiens, il y a donc une triple répartition des sujets dans le domaine de l'inactivation du médicament.

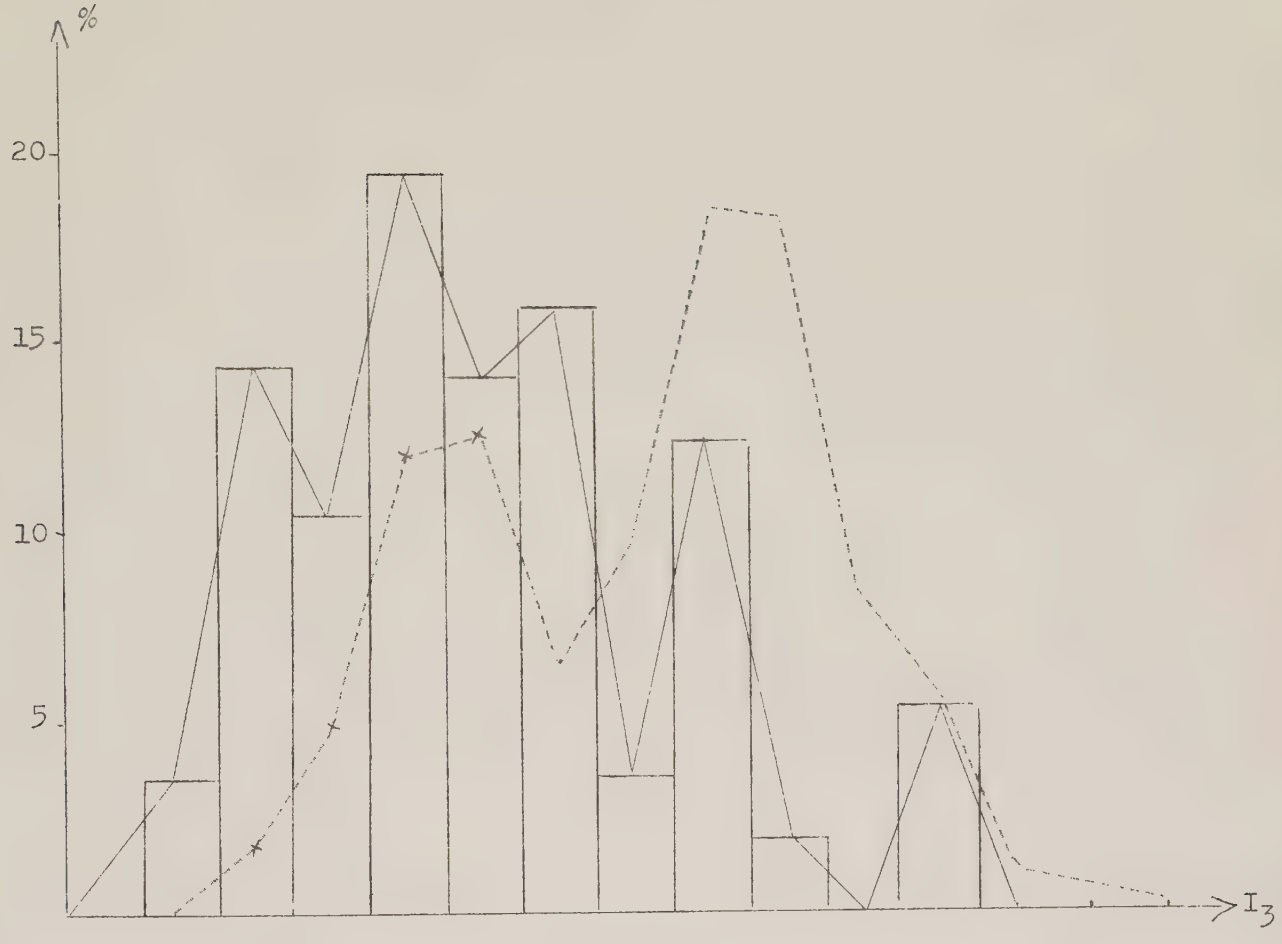
La première grande série est celle qui correspond aux inactivateurs très rapides et rapides, les malades ont un indice I_3 compris entre 0,18 et 0,70. La plus grande partie des malades se trouve dans cet intervalle puisqu'on y voit un pourcentage proche de 78 % des sujets.

Les deux autres séries correspondent aux inactivateurs assez lents et très lents ; ici les Vietnamiens ont un indice I_3 compris entre 0,71 et 1,50. Ces deux séries ne comportent que 22 % environ du total des malades.

. Il semble donc, sur les résultats de l'échantillonnage étudié, que la race Vietnamienne présente des particularités frappantes d'inactivation de l'Isoniazide. En effet, près de 80 % des malades détruisent rapidement le médicament actif dans le sang. Ce métabolisme particulier ressort encore plus nettement si l'on fait une comparaison avec les résultats obtenus dans la population blanche.

T A B L E A U

- Résultats -



Répartition des valeurs de I_3, chez les Vietnamiens (après prise d'INH seul ou avec PAS)

..... courbe chez 525 Blancs

_____ chez 57 Vietnamiens

B) Etude comparative entre la race Vietnamienne et la race blanche.

La courbe de répartition des inactivateurs Vietnamiens précédemment vue peut se comparer avec une courbe dressée par Vivien concernant 525 sujets de race blanche traités au Centre Edouard Rist.

Les méthodes d'étude avaient été les mêmes. En abscisse on porte les valeurs de I_3 en classant les malades par tranches de valeurs. Avec le total de malades correspondant à chaque tranche, on obtient les pourcentages correspondants que l'on peut reporter sur les ordonnées. Les résultats apparaissent différents de ceux obtenus lors de l'étude qui précède et qui correspond aux 57 Vietnamiens.

Les valeurs extrêmes du I_3 sont différentes : la valeur minima, donc celle de l'inactivateur blanc le plus rapide, est supérieure à celle trouvée pour l'inactivateur Vietnamien le plus rapide ; la valeur maxima, correspondant à l'inactivateur le plus lent, est supérieure à celle trouvée pour les Vietnamiens.

On peut remarquer que la répartition est ici faite en deux catégories nettes et bien distinctes. Le premier pic celui des inactivateurs très rapides et rapides avec un I_3 pouvant aller jusqu'à 0,70 ; le deuxième pic est celui dans lequel les sujets sont plus lents à détruire l'Isoniazide avec un I_3 allant de 0,71 jusqu'à des valeurs supérieures à 2,15.

La première catégorie ne comprend que 37,94 % des 525 sujets blancs étudiés ; la deuxième inclue le reste, soit environ 62,06 % des sujets.

Par rapport aux Vietnamiens, les Blancs sont en général moins destructeurs du produit, ils doivent donc poser moins de problèmes thérapeutiques car ils sont moins difficiles à équilibrer en ce qui concerne la dose médicamenteuse efficace.

III. DISCUSSION ET COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS CHEZ LES SUJETS VIETNAMIENS AVEC D'AUTRES SUJETS DE RACE JAUNE, JAPONAIS EN PARTICULIER.

La notion de variation du métabolisme de l'Isoniazide, chez l'homme, suivant la race et la constitution génétique semblerait confirmée après cette première comparaison.

Des travaux avaient été publiés dans ce sens, nous les avions cités au début de ce travail. Les résultats trouvés aux Indes diffèrent notablement de ceux rapportés après étude de certaines tribus peaux rouges. Par ailleurs, les esquimaux présentent pour leur part des chiffres différents de ceux de sujets de souche Europeenne, ces derniers étant, nous venons de le voir, à distinguer nettement de sujets de race Jaune.

Qu'en est-il à l'intérieur de la race Jaune ? Peut-on arriver à un résultat significatif permettant d'affirmer que les sujets de cette race ont des particularités telles qu'on puisse en tirer des conclusions globales comme cela a été fait dans d'autres races ?

Le problème a été effectivement étudié par le Japonais Sunahara et ses collaborateurs. Cet auteur étudie parallèlement la population en question dans le domaine génétique et géographique.

Population génétique et étude géographique.

Sunahara (23) a recueilli des échantillons de sang d'habitants de différentes régions du Japon et de divers autres pays d'Extrême-Orient. Il se propose alors d'étudier la validité de ses hypothèses génétiques d'une part, et d'autre part de considérer les différences locales ou raciales dans l'incidence des allèles lents et des allèles rapides.

Les méthodes d'études sont pratiquement identiques à celles que nous avons utilisées pour notre étude chez les Vietnamiens.

Sunahara se base sur le taux d'isoniazide actif.

Une première étude porte sur 105 sujets japonais. La courbe dressée montre l'existence d'une trimodalité de répartition en ce qui concerne l'isoniazidémie biologiquement active dans cet échantillonnage de 105 japonais (courbe).

Par rapport à la courbe qui avait été vue chez les malades Vietnamiens, on peut constater que :

- dans les deux cas, la plus grande partie des malades est à classer dans la catégorie des "inactivateurs rapides et intermédiaires" ;

- un petit nombre fait partie des destructeurs "lents".

Sunahara a étudié de plus grandes fractions de la population Japonaise et également d'autres pays d'Extrême-Orient ; il relève des différences de résultats selon les pays et même à l'intérieur du seul Japon, suivant la situation géographique. Pour lui, la fréquence des "allèles lents" augmente du Nord au Sud, successivement à Ainu, en Corée, au Japon, à Tyukyuan et en Thailande.

A l'intérieur même du Japon, les allèles lents augmentent du Nord au Sud. L'auteur montre aussi qu'il existe une différence dans la fréquence des caractères lents intermédiaires et rapides entre deux villages voisins sur une même île du Japon où les mouvements de population sont hautement restreints et où les mariages consanguins prévalent.

"Comme les incidences des deux allèles sont relativement élevées, on peut présumer que la force sélective sur les allèles n'est pas si importante" dit l'auteur qui conclue "l'hypothèse génétique selon laquelle les inactivateurs rapides et lents sont homozygotes et les intermédiaires hétérozygotes et selon laquelle il n'y a pas de relation de dominance et de récessivité entre les deux allèles, est vérifiée".

Frequency distribution curve of Japanese by means of a modified vertical diffusion method (serum sent by Sunahara) Knight et al. 1963 (105 subject)

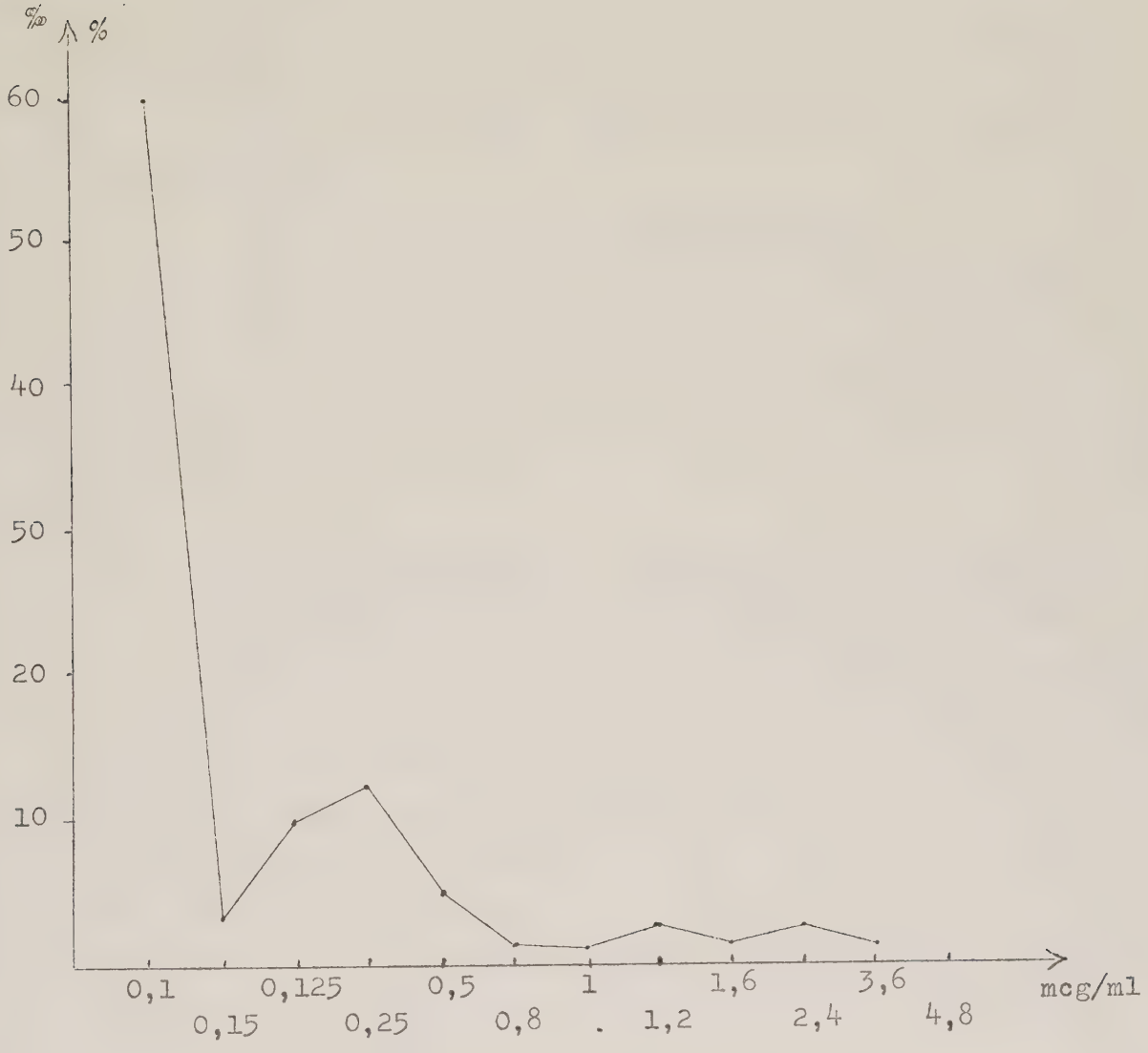


Fig. 1 - Démontre la trimodalité de la courbe de distribution des concentrations d'isoniazide biologiquement actives après la dose de 4 mg/kg de poids d'isoniazide dans le sérum de Japonais, envoyé de Tokyo à Philadelphie et déterminé par Knight et coll.

Que conclure de cette étude comparative ?

a) Tout d'abord, les races jaunes ont globalement tendance à détruire vite le médicament. Les Vietnamiens semblent, de plus, être en tête pour cette particularité métabolique.

b) Plus important que la localisation géographique, intervient un facteur génétique dont il semble ressortir que :

- les inactivateurs rapides ou lents correspondent à des sujets homozygotes
- les intermédiaires sont hétérozygotes.

Toujours d'après Sunahara, il n'y aurait pas de relation de dominance ou de récessivité entre les deux allèles. Les variations de sujets homozygotes, hétérozygotes, pourraient expliquer les fluctuations de résultats d'un pays à l'autre, à l'intérieur d'une même race.

IV. ETUDE DE LA DEMI-VIE DE L'ISONIAZIDE CHEZ LES VIETNAMIENS : COMPARAISON AVEC LES RESULTATS OBTENUS CHEZ LES BLANCS.

Nous avons vu, dans le chapitre "méthodes et techniques", l'intérêt de l'étude de la demi-vie du médicament, définie, rappelons le, par le temps au bout duquel la concentration dans le sang est moitié moindre que celle à laquelle elle était au temps d'administration. L'étude de la demi-vie n'est pas faite systématiquement au Centre Edouard Rist. Cependant, si après résultat de l'indice I_3 l'on sait que le malade est un inactivateur très rapide, il est intéressant de se pencher sur le problème de la demi-vie du médicament.

L'on obtient des chiffres d'isoniazidémie aux 3e et 6e heures après la prise ; on peut ainsi obtenir la pente de la courbe de destruction. De cette pente dépend le rythme de la prise médicamenteuse. Si le sujet conserve un taux suffisant en quantité et en durée, une seule prise sera nécessaire pour obtenir une bonne efficacité thérapeutique. Par contre, si la pente de destruction est très importante, on peut être amené à multi-

plier les prises par deux, voire par trois, chaque jour. On peut schématiquement dire qu'un inactivateur rapide a un temps de demi-vie se situant en général entre 120 et 280 minutes.

Nous l'avions vu dans le chapitre "techniques et méthodes", il est possible d'établir une relation I_3 et T 1/2, relation permettant la détermination d'un point situé dans la partie "inactivateur rapide ou lent".

. L'étude comparative qui suit, porte sur un petit échantillonnage.

- Nous avons d'une part étudié : le taux à la 3e heure, à la 6e heure, le T 1/2 et le I_3 chez 7 malades Vietnamiens, et avons étudié la corrélation T 1/2 et I_3.

- D'autre part, nous avons étudié la corrélation T 1/2 et I_3 établie par Vivien au Centre Edouard Rist après étude de 40 malades de race blanche.

Que retenir de la comparaison ?

Le problème est de savoir si dans ces deux échantillons les résultats sont parallèles quant à la corrélation T 1/2 et I_3.

. Dans l'étude exprimant les résultats obtenus chez 40 malades de race blanche, il y a bien parallélisme entre T 1/2 et I_3. Les inactivateurs lents ($I_3 > 0,8$) ont un temps de demi-vie élevé ($> 90'$) : en général une seule prise suffira ; de même, à un I_3 bas ($< 0,8$) correspond un T 1/2 court ($< 90'$) et la prise devra parfois être multipliée.

. Les mêmes conclusions semblent devoir être tirées pour les Vietnamiens, bien que l'échantillonnage soit restreint.

. Dans les deux cas, il est des exceptions, plus marquées chez les malades d'origine vietnamienne chez qui le parallélisme I_3 et T 1/2 est peut être moins inconditionnel.

. De toute façon, chez les sujets qui présentent un indice d'inactivation bas il semble intéressant de déterminer le temps de demi-vie du médicament antituberculeux dans le sérum, afin que la répartition médicamenteuse permette une bonne activité thérapeutique.

ETUDE D'UNE OBSERVATION

1er Séjour au Centre Edouard Rist.

Entrée du malade au Centre le 18.9.1959.

Monsieur P.V.T. est un Vietnamien de 24 ans qui arrive en France en 1951 et qui est bien portant jusqu'en Mars 1957.

En Mars 1957 on découvre chez ce monsieur, lors d'un examen radiologique systématique, l'existence d'une opacité nodulaire de l'apex gauche. Les bacilloscopies de cette époque restent négatives et aucun traitement particulier n'est entrepris.

En juin 1958 une radiographie pulmonaire pratiquée à la suite d'un épisode grippal, montre des lésions ulcéro-nodulaires étendues à tout le champ pulmonaire gauche avec existence d'une cavité sous-claviculaire ainsi que quelques opacités au niveau du sommet du champ pulmonaire droit.

Du 15 juin au 18 août 1958 le malade est hospitalisé et ses bacilloscopies reviennent positives. Le traitement triple par Streptomycine (1 g), Isoniazide (1,50 g) et PAS (15 g) aboutit, associé au repos, à une disparition des bacilles et à une amélioration radiologique importante.

Du 18 août 1958 au 23 mai 1959, lors du séjour au Sanatorium de Villiers-sur-Marne, on observe un remaniement lésionnel sous chimiothérapie avec apparition d'une opacité apicale droite; de Juin à Septembre, le malade séjourne à la post-cure universitaire de Paris, le traitement est poursuivi par Isoniazide et PAS. Une hémoptysie entraîne alors la découverte d'un nouveau remaniement lésionnel au niveau d'une opacité paracardiaque gauche ancienne.

Le 18 septembre 1959, lors de son entrée au Centre, le malade présente un état général médiocre avec fièvre et existence de quelques crachats sanglants. Les bacilloscopies sont fortement positives et la vitesse de sédimentation nettement accélérée.

Devant les ramaniements radiologiques, on suspecte une résistance des BK à certains antibiotiques.

Le traitement est alors modifié, comprenant :

Isoniazide 0,4 g
1314 1 g
Kanamycine 1 g/j.

On effectue, le 8.11.59, un premier dosage d'isoniazide sérique, 3 heures après la prise de 200 mg d'isoniazide.

Le taux est de 0,16 mcg/ml à la 3e heure. De plus, un antibiogramme lu le 29.10.59 montre chez ce malade une résistance primaire à la streptomycine et au 1314. Pour l'isoniazide, la résistance est presque totale à 0,5 mcg/ml et totale à 0,2 mcg/ml.

Un nouveau dosage d'isoniazide sérique à la 3e heure est pratiqué le 14.12.59 après la prise de 250 mg : le taux est alors de 0,10 mcg/ml.

On modifie le traitement le 8 décembre. On donne :

- 2 g de Kanamycine par semaine ;
- Isoniazide : 500 mg/jour en 2 prises dont une à 250 mg en intraveineuse le matin ;
- PAS en intraveineux ;
- Cyclosérine : 0,75 g/jour.

Le malade sort alors du Centre Edouard Rist.

De décembre 1959 à Septembre 1961, Monsieur P. séjourne au Sanatorium de Bouffemont où le traitement est poursuivi par PAS, Cyclosérine et Viomycine.

Divers bilans montrent alors des remaniements successifs des lésions alternativement pour les foyers droits et gauches.

. En juillet 1959, hémoptysie avec évacuation caséeuse au niveau de l'opacité paracardiaque gauche ;

. En octobre 1960, la chimiothérapie est arrêtée ;

. En Janvier et février, un nouveau remaniement lésionnel se produit au niveau du foyer paracardiaque avec évacuation de caseum.

Durant cette période, les bacilloscopies ont été négatives.

Du 2 septembre au 3 janvier 1962, séjour du malade à la post-cure universitaire de Paris.

Il n'y a pas de modifications radiologiques mais en novembre et décembre 1961 des cultures reviennent positives ; un antibiogramme montrant une résistance à tous les antibiotiques sauf à la Kanamycine et à la Viomycine.

2e Séjour au Centre Edouard Rist.

3 janvier 1962. Le malade rentre au Centre à la suite de la nouvelle positivité des crachats ; l'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée, 4 cultures sont positives après 7 tubages mis en culture.

Au point de vue radiologique, les tomographies retrouvent à droite les mêmes éléments nodulaires et à gauche un même aspect de nodules et calcifications apicales cicatricielles.

Toujours à gauche, dans la région moyenne sur les coupes postérieures près du foyer commun sans cesse remanié, existe une opacité floue de type infiltrat nouvellement apparue et une nouvelle opacité au-dessus de la précédente sur un plan plus antérieur.

27 janvier 1962. Un traitement alternant Kanamycine et Viomycine est commencé en attendant les résultats de l'antibiogramme, lequel confirme le précédent. Toutefois pour l'isoniazide il s'agit d'une résistance basse, homogène à 0,2 mcg/ml ce qui est

proche de l'isoniazidémie recherchée en 1959, montrant un taux à 0,16 mcg/ml après 3 heures.

Il faut donc essayer d'obtenir un taux supérieur au niveau de résistance. On fait alors une injection intraveineuse d'isoniazide de 500 mg en moins de 10 minutes ; le taux retrouvé est alors de 1,64 mcg/ml à la 3e heure. On décide donc en conséquence de reprendre l'usage de l'isoniazide sous forme de deux injections quotidiennes intraveineuses de 500 mg chacune, injectées en moins de 10 minutes ; le traitement est ainsi mené du 21 février 1962 jusqu'en janvier 1963. Puis ensuite on fera une seule injection de 0,50 g en intraveineuse, en moins de 10 minutes et cela du 19 janvier 1963 jusqu'à la date de sortie.

Ce traitement avec Kanamycine et Viomycine un jour sur deux est bien toléré. On assiste à une disparition des bacilles (16 cultures négatives).

On utilise la Kanamycine en association seule à la fin Avril, puis isoniazide seule à partir de septembre 1962.

Au point de vue radiologique, l'amélioration est nette et en septembre l'image est pratiquement identique à celle antérieure à la rechute.

Un nouveau dosage d'isoniazidémie est effectué le 3 octobre. Trois heures après une perfusion lente de 500 mg, le taux est à 3,30 mcg/ml $\pm$ 0,42. On poursuit donc le traitement en injection rapide. Malgré l'importance des doses, la tolérance est bonne.

Le 5 janvier 1963 les tomographies confirment de nouveaux progrès dans l'image radiologique, disparition des anomalies apparues lors de la rechute et aspect cicatriciel des autres.

Le malade est donc envoyé en post-cure.

Passage en post-cure : 19 janvier 1963.

Le traitement est arrêté le 1er août 1963 après 18 mois de chimiothérapie. Au moment du départ de post-cure la vitesse de sédimentation est normale. Il n'existe plus que des images minimes séquellaires au point de vue radiologique.

11 juin 1964. Lors d'une consultation de surveillance, le malade signale l'apparition de crachats hémoptoiques. La radio montre alors l'existence d'un petit foyer flou, disposé selon les axes bronchiques du territoire de la lingula à gauche. Deux cultures de juin sont positives.

13 août. Le foyer de la base gauche persiste à la radio. L'antibiogramme de la souche trouvée en juin montre que l'on retrouve les mêmes résistances qu'en 1962 pour la streptomycine ; pour l'Isoniazide la résistance a augmenté ; même niveau de résistance pour le 1314 ; chute de résistance pour le PAS et la cyclosérine ; la souche étant sensible à la Viomycine et à la Kanamycine.

3e séjour au Centre Edouard Rist.

9 septembre 1964. Le patient entre à nouveau au Centre Edouard Rist, à la suite d'une poussée radiologique évolutive de la base pulmonaire gauche avec réapparition de bacilles.

Un traitement triple est mis alors en route, comprenant :

- Pyrazinamide 1 g/j
- Kanamycine 1 g/j
- Cyclosérine 2 fois 0,50 g/j

La Kanamycine étant bientôt arrêtée à la suite de troubles auditifs.

12 Novembre 1964.

Un nouveau dosage du taux sérique de l'isoniazide à la 3e et à la 6e heure est pratiqué, ceci en vue d'avoir une idée exacte du métabolisme, ce qui permettrait d'ajuster la dose, afin

d'obtenir une concentration médicamenteuse suffisante pendant une exposition de temps durable, ce qui n'avait pas été réalisé complètement lors du précédent séjour.

Techniquement, on procède de la manière suivante : il est administré par voie orale 1 gramme de Rimifon, le matin au petit déjeuner et en une seule prise, soit, chez ce malade, 18 mg/Kg.

Les résultats sont alors les suivants :

- Taux après 1 h 30 $\pm$ 3,8 mcg/ml
- Taux après 3 h $\pm$ 3 mcg/ml
- Taux après 6 h $\pm$ 0,98mcg/ml

Compte tenu

1) des résultats du dosage après prise orale en une seule fois du médicament,
2) des résultats des antibiogrammes,

il paraît logique de poursuivre le traitement avec 1 gramme de Rimifon absorbé per os en une fois le matin.

En mars 1965. Après 6 mois de traitement lors de ce troisième séjour, il apparaît

- que le traitement est bien supporté, mis à part quelques petits troubles digestifs,
- l'état général est satisfaisant,
- les cultures restent toutes négatives
- la vitesse de sédimentation est normale
- radiologiquement : de profil, le groupe nodulaire de la liguba a diminué de volume et de face, l'image de pinceau en forme de V s'est également affinée.

En juillet 1965. La confirmation du bon état général se précise, le bilan tomographique montre un léger affinement des images de séquelles qui sont d'aspect tout à fait cicatriciel.

La Viomycine est arrêtée le 10 septembre.

Le 9 septembre 1965 un nouveau dosage du médicament est pratiqué. Après 3 heures, le taux du produit est de $\pm$ 3,60 mcg/ml

18 octobre 1965. Les tomographies montrent des images résiduelles discrètes ; le malade est alors transféré en post-cure avec comme traitement : Isoniazide et Pyrazinamide.

Passage du malade en post-cure le 21 octobre 1955.

Novembre 1965. On arrête temporairement durant 10 jours le traitement, à cause de l'apparition de troubles évoquant un surdosage médicamenteux.

Janvier 1966 : les radiographies montrent une image tout à fait satisfaisante les nodules résiduels ayant tendance à se calcifier.

Mars 1966 : les tomographies confirment un nettoyage satisfaisant, il ne persiste que quelques nodules bien différenciés et bien homogènes. On envisage d'arrêter le traitement à la fin du mois de Mars. L'arrêt des antibiotiques antituberculeux est effectif le 1er avril 1966.

Monsieur P. continue le séjour en post-cure. Il est surveillé régulièrement au point de vue chimique, biologique, radiologique.

Le patient sort définitivement de l'établissement le 11 décembre 1966 :

- l'état général est bon,
- la numération et la vitesse de sédimentation satisfaisantes,
- toutes les cultures ont été négatives,
- radiologiquement ne subsistent que des images séquellaires bien denses et bien homogènes.

Le patient sera revu en consultation un an après l'arrêt définitif de la chimiothérapie, allant aussi bien que possible, avec un résultat radiologique excellent. La guérison pouvait alors être définitivement espérée.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

1. Avant l'entrée du malade au Centre.

C'est la période qui s'étend de mars 1957 au 18 septembre 1961.

Le malade reçoit un traitement classique de 10 mois de Streptomycine et de 13 mois d'association Isoniazide et PAS.

Il fait quand même un remaniement lésionnel radiologique ; il n'est donc pas guéri ce que confirment les cultures qui suivront.

II. Au cours du 1er séjour au centre.

Les cultures sont positives, ce qui peut s'expliquer.

L'antibiogramme lu le 29.10.59 révèlera une résistance directe des bacilles de Koch à la Streptomycine, au Trecator ; pour l'Isoniazide, la résistance quasi totale à 0,5 mcg/ml. Donc ce malade ne pouvait compter que sur l'apport bénéfique de l'Isoniazide donnée à dose adéquate ; en effet, on avait certes accès à d'autres drogues antituberculeuses, Kanamycine, Cyclosérine, Viomycine ou PAS, mais ce sont des médicaments mineurs ou difficiles à manier ou dangereux.

Le Rimifon était donc le médicament majeur mais les premières mesures montraient l'inefficacité certaine des doses habituelles.

Les taux étaient en effet de 0,16 et 0,10 mcg/ml à la 3e heure.

Le malade se révélait donc être un inactivateur extrêmement rapide.

Les doses données à cette période se révélèrent donc insuffisantes.

III. L'on peut reconnaître rétrospectivement que le traitement reçu ensuite, de décembre 1959 à octobre 1960, dut être peu efficace. Il y avait en suppression de l'Isoniazide ; il y avait résistance pour le PAS et la Cyclosérine.

Cette inefficacité du traitement va se confirmer rapidement : après une négativation temporaire, les bacilloscopies se repositivent.

IV. Lors du deuxième séjour au Centre Edouard Rist.

La résistance des bacilles aux médicaments se présentait de la même manière qu'auparavant. Il semblait que l'Isoniazide donnée par dose de 1 g en intraveineuse et en deux prises, puis à la dose de 0,50 g en une fois, devrait être efficace. Les examens montraient une concentration de 1,64 mcg/ml après une injection rapide et 3,30 mcg/ml $\pm$ 0,42 après une administration par perfusion ; l'injection rapide semblait donc souhaitable.

Le résultat acquis semble donc meilleur qu'auparavant ; à la vue des images radiologiques et sur les négativations des bacilloscopies, on pouvait espérer une guérison.

V. Cela était sans compter avec la ténacité de la maladie qui, chez ce patient, était particulièrement difficile à juguler.

Lors de sa troisième rechute, survenue à la suite de crachats hémoptoïques et confirmée par le remaniement radiologique et une culture positive, l'on était à nouveau placé devant le même problème.

Le problème était en fait d'élucider le mécanisme du métabolisme chez cet inactivateur particulièrement rapide.

Le double dosage du médicament à la 3e et à la 6e heure prenait un gros intérêt. Le résultat de cette étude montrait une pente d'élimination du produit avec un angle de fuite important.

Les concentrations étaient suffisantes mais pendant un temps trop court. Il fallait donc donner la dose massive de un gramme d'Isoniazide mais en uneseule fois. Le risque de surdosage était certain, mais il n'y eut pas de troubles. Le résultat thérapeutique attendu était alors obtenu et la guérison définitive.

VI. Le dosage de l'Isoniazide semble donc utile pour la conduite thérapeutique à avoir vis à vis de malades présentant de telles particularités métaboliques à l'égard de ce produit.

L'inefficacité du traitement a donc pu expliquer les différentes rechutes. La bonne utilisation du Rimifon a bien amené la disparition de la maladie après 18 mois de chimiothérapie bien réglée, un recul de 6 ans montrant une absence totale d'évolutivité ou de nouvelle rechute.

C O N C L U S I O N S

L'Isoniazide demeure un médicament majeur de la chimiothérapie antituberculeuse.

1) Sa pharmacodynamie est fort bien connue. Le produit subit des transformations dans l'organisme humain ; la principale est l'acétylation dont la vitesse d'apparition est variable. L'Isoniazide libre non encore métabolisé est seul véritablement actif sur le bacille de Koch.

Les humains ont pu être séparés en deux catégories suivant la vitesse avec laquelle ils transforment le médicament : inactivateurs rapides et inactivateurs lents, ceci semblant surtout lié à un facteur génétique. Les proportions de destructeurs rapides ou lents varient suivant la race ; il est cependant d'autres facteurs secondaires qui entrent en ligne de compte.

Dans des conditions identiques de mesure, le sujet pris individuellement ne présente que peu de variations quant à sa faculté d'inactivation.

2) Il est possible, dans un centre de soins antituberculeux comme le Centre Edouard Rist, de faire des comparaisons quant aux possibilités d'inactivation de l'Isoniazide par les malades. L'on y dispose d'un échantillonnage étendu de tuberculeux de souche Européenne, Africaine et Asiatique.

La méthode de mesure de l'Isoniazide libre utilisée est la méthode de diffusion verticale : la valeur de la concentration sanguine est déterminée trois heures après l'administration du produit. La dose initiale du médicament est adaptée ultérieure-

ment en fonction des résultats du dosage, de façon à atteindre une concentration sérique active comprise entre 1 et 2 microgrammes par millilitre, trois heures après la prise du médicament. On évite ainsi les troubles toxiques des concentrations trop élevées et les échecs thérapeutiques dus à des concentrations trop faibles.

3) Dans l'expression des résultats concernant les caractéristiques individuelles d'inactivation du produit, on a cherché comme référence un indice, indépendant des doses administrées permettant des comparaisons valables entre des personnes n'ayant pas reçu la même quantité de médicament. C'est l'indice d'inactivation de l'Isoniazide dont la valeur est donnée par le rapport :

$$\frac{T + 0,6}{D}$$

Dans ce rapport $\frac{T + 0,6}{D}$

. T = concentration sérique à la troisième heure

. D = dose d'Isoniazide buccal en milligrammes par kg de poids

A cet indice a été donné le sigle I_3.

La valeur de I_3 est comprise entre 0,2 et 2.

Le groupe des inactivateurs rapides a un I_3 inférieur à 0,7 et le groupe des inactivateurs lents à un I_3 supérieur à 0,7. La valeur de cet indice donne chez chaque malade l'ordre de grandeur de la demi-vie qui est voisin de 90 minutes pour un I_3 inférieur à 0,7 et voisin de 120 minutes pour un I_3 supérieur à 0,7.

Les mesures ont été faites systématiquement depuis 1958 au Centre Edouard Rist et elles permettent des comparaisons statistiques.

4) L'objet de ce travail est de montrer qu'il y a une capacité d'inactivation de l'Isoniazide bien différente entre malades de race blanche et Vietnamiens. L'étude porte sur 57 tuberculeux Vietnamiens comparés à 525 malades de race blanche. La ma-

jeure partie des malades Vietnamiens possède un indice d'inactivation compris entre 0,18 et 0,70 : ils sont destructeurs très rapides ou rapides et représentent près de 78 % du groupe. Les inactivateurs lents et très lents avec un I_3 entre 0,70 et 1,50 sont la minorité (22 % du total). L'étude statistique portant sur 525 malades blancs montre dans les mêmes conditions d'étude, 38 % d'inactivateurs très rapides et rapides et 62 % de lents ou très lents.

Les proportions sont donc pratiquement inversées.

Ces particularités métaboliques propres aux Vietnamiens s'accordent avec celles déjà observées chez d'autres sujets de race jaune, Japonais en particulier.

5) Comme les malades de race jaune en général, les tuberculeux Vietnamiens sont le plus souvent des destructeurs rapides du médicament.

S'il semble qu'il y ait une localisation géographique assez nette pour ce genre de particularité, le facteur génétique est primordial ; les inactivateurs extrêmes seraient des sujets homozygotes, les intermédiaires seraient plutôt hétérozygotes.

6) Nous rapportons une observation typique d'un malade Vietnamien, inactivateur particulièrement rapide.

Dans cette observations, grand fut l'intérêt du dosage, de la détermination de l'indice d'inactivation et du temps de demi-vie du médicament.

Chez ce malade dont les bacilles étaient résistants à plusieurs médicaments antituberculeux, l'Isoniazide était l'arme majeure.

Les doses initiales classiques administrées ne furent que temporairement efficaces. Trois rechutes se manifestèrent en six années, avec aggravation radiologique et persistance d'une certaisensibilité des germes à l'Isoniazide .

Une étude du métabolisme de l'Isoniazide chez ce malade permit de comprendre le mécanisme de ces rechutes ; il était un inactivateur très rapide (I_3 = 0,19 - demi-vie du médicament = 110).

Il fallut finalement une dose quotidienne massive (1 g en 1 prise) pour amener la guérison qui se maintient depuis huit ans.

La thérapeutique actuelle antituberculeuse pose certes de moins en moins de problèmes surtout avec les médicaments récemment apparus. L'isoniazide, quantitativement bien administrée, conserve une place majeure.

Les Vietnamiens posent des problèmes thérapeutiques par suite du particularisme métabolique vis-à-vis de l'Isoniazide ; le dosage du médicament, la détermination de l'indice individuel d'inactivation permettent de bien adapter le traitement à leur cas.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : B. KREIS

Vu :
Le Doyen :
Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1. ARMSTRONG A.R. et PEARTH H.E.
A comparaison between the behaviour of estimes and non esquimos to the administration of isoniazide.
Americ. Rev. resp. Dis., 1960, 81-588.

2. BARTMAN K. und MASSMAN W.
A) Uber die mikrobiologische I.N.H. Bestimmung nach Schmiedel
Beitr. Klin. Tuberk., 122 : 192-197 (1960)
B) Der blut spiegel der INH bei Erwashsenen und Kindern
Beitr. Klin. Tuberk., 122, 239-250 (1960).

3. BERNARD E., JARMIEN A.P., ISRAEL L., ENJOLBERT M. et FABRE Ch.
Résultats comparés de l'isoniazide utilisé à doses différentes (5 et 15 mg/kg)
Rev. tuberc. pulm., Paris, 23, 22-35 (1953).

4. BERNSTEIN J., LOTTE W.A., STEINBERG B.A., and YALE H.C.
Chemotherapy of experimental tuberculosis isonicotinic acide hydrajide and related compouds.
Amer. Rev. Tuberc. 65 : 357-362 (1952).

5. BIEHL J.P.
The role of the dose and the metabolic gate of isoniazid in the emergence of isoniazide resistance.
Trans. conf. Chemother. tuberc., St Louis (1956) 15,279.

6. BIELH J.P.
Emergence of drug resistance as related to the dosage and metabolisme of isoniazid.
Trans. conf. Chemoth. tuberc. St Louis, 1957, 16, 108.

7. BARNICKE und REIG W.
Enzymatische inactivierung von isonicotinsaure hydrazid in menschlichen und tierischen organismes
Naugn. Schwiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 1953, 220, 321.

8. BRICAIRE H., THIBIER R., VIVIEN J.N., PESANT P., et LEPEUPLE A
Syndrome d'hypercorticisme surrénalien au cours du traitement chimio antibiotique de la tuberculose pulmonaire.
Presse médicale, 68, 515-518 (1960).

9. GANGADHARAM P.R.J., BHATIA A.C., RADHTRISHMAS et SELKON J.P.
Rate of inactivation of isoniazid in South india patients with pulmonary tuberculosis
Bulletin of the World heath organisation, Genève, (1961), 765-777.

10. GODEAU J.P.
Dosage biologique de l'isoniazide, intérêt pratique en clinique et en thérapeutique.
Thèse. Paris, 1960.

11. GROSSET J.P.
L'inactivation de l'isoniazide chez le rat.
Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose, vol. 32, nº 2, juillet 1962, p. 548-552.

12. GROSSET J. et CANETTI G.
La méthode de diffusion verticale. Sa valeur dans le dosage de l'isoniazide libre du serum.
Rev. de la Tuberc., 1958, 22, p. 1077-1085.

13. HARRIS H.W., KNIGHT R.A. and SELIN M.J.
Comparaison of isoniazid concentration in the blood of people of Japanese and European descent. Therapeutic and genetic implications.
Amer. Rev. Tuberc., 1958, 78, 944.

14. HUGHES H.B.
On the metabolic fate of isoniazid.
J. Pharmac. exp. therap., 1953, 109-444.

15. HUGHES H.B., BIELH J.P., JONES A.P. a d SCHMIDT L.H.
Amer. rev. Tuberc. 70 (1954), p. 266-273.

16. HUGHES H.B., SCHMIDT L.H. and BIELH J.P.
The metabolism of isoniazid, its implications in therapeutic use.
Trans. 14th conf. chemoth. Tuberc. Atlanta, Georgia (1955), p. 217-222.
Veterans Administration, Med. Surg. Central Office, Washington, 1955.

17.KNIGHT R.A., SELIN M.J. and HARRIS H.W.
Genetic factor influencing isoniazid blood levels in human.

18. LEPEUPLE A., THIBIER R., VIVIEN J.N., GROSSET J.P. et CANETTI G.
Les troubles psychologiques provoqués par l'isoniazide. Leur relation avec les antécédents psychiques et le taux sanguins d'INH libre des malades.
Rev. Tuberc. et pneumol., T. 23, nº 2-3, 1959, p. 214-229.

19. MITCHELL et coll.
New information on the clinical implication of individual variations in the metabolic handling of antituberculosis drugs, particulary isoniazid.
Trans. conf. Chemother. Tuberc. St Louis (1958); 17-77.

20. PRICE Evans D.A., MANLEY K.A. and MAC KUSICK V.A.
Genetic control of isoniazid metabolism in man.
Brit. med. J. 1960, 2, 485.

21. SCHMIEDEL A.
Der Vertical Diffusions test als method zum Risistenz

bestimmung von Tuberkel bakterien und zum INH Spiegeltestung .
Z. Tuberk., 1958, 119, p. 48-56.

22. SUNAHARA S.
Genetical and geographical studies on isoniazid inactivation.
Science, novemb. 10, 1961, vol. 134, № 3489, p. 1530.

23. SUNAHARA S.
Genetical, geographical and clinical studies on isoniazid metabolism.
Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose, vol. 32, nº 2, juillet 1962, p. 513-541.

24. VIVIEN J.N. et GROSSET J.
Taux d'INH dans le serum sanguin.
Prog. exp. Tuberc., vol. 11, p. 45-121 (Karger, Basel, New York, 1961).

25. VIVIEN J.N., THIBIER R., LEPEUPLE A., CANETTI G. et GROSSET J.
Dosage systématique de l'INH actif dans le sérum sanguin (enseignements tirés d'une série de 100 malades.
Revue de tuberculose et de pneumologie, P. n.7, 1963 nº 11, p. 1103-1118.

26. VIVIEN J.N., THIBIER R., GROSSET J. et LEPEUPLE A.
Résultats précoces de l'isoniazidothérapie en fonction du taux sérique d'INH actif dans le sérum.
Rev. Tuberc. Paris, 22, 1958, (208-222).

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-